

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

## マイナートランキライザー

# アルプラゾラム錠0.4mg「アメル」 アルプラゾラム錠0.8mg「アメル」

ALPRAZOLAM Tab.0.4mg・Tab.0.8mg 「AMEL」

|                            |  |
|----------------------------|--|
| 剤形                         | 素錠   |
| 製剤の規制区分                    | 向精神薬<br>処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  |
| 規格・含量                      | アルプラゾラム錠0.4mg「アメル」：<br>1錠中、日局アルプラゾラム0.4mgを含有する。<br>アルプラゾラム錠0.8mg「アメル」：<br>1錠中、日局アルプラゾラム0.8mgを含有する。   |
| 一般名                        | 和名：アルプラゾラム<br>洋名：Alprazolam  |
| 製造販売承認年月日・<br>薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日（販売名変更による）<br>アルプラゾラム錠0.4mg「アメル」：2015年1月14日<br>アルプラゾラム錠0.8mg「アメル」：2015年1月20日<br>薬価基準収載年月日（販売名変更による）<br>アルプラゾラム錠0.4mg「アメル」：2015年6月19日<br>アルプラゾラム錠0.8mg「アメル」：2015年6月19日<br>発売年月日<br>アルプラゾラム錠0.4mg「アメル」：1992年9月1日<br>アルプラゾラム錠0.8mg「アメル」：2010年5月28日 |
| 開発・製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名   | 製造販売元：共和薬品工業株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                |  |
| 問い合わせ窓口                    | 共和薬品工業株式会社 営業本部 営業推進部 学術情報課<br>TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858<br>医療関係者向けホームページ <a href="http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>  |

本IFは2017年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

|                             |    |                                 |    |
|-----------------------------|----|---------------------------------|----|
| <b>I. 概要に関する項目</b>          |    | <b>V. 治療に関する項目</b>              |    |
| 1. 開発の経緯                    | 1  | 1. 効能又は効果                       | 16 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性           | 1  | 2. 用法及び用量                       | 16 |
|                             |    | 3. 臨床成績                         | 16 |
| <b>II. 名称に関する項目</b>         |    | <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>           |    |
| 1. 販売名                      | 2  | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群            | 18 |
| 2. 一般名                      | 2  | 2. 薬理作用                         | 18 |
| 3. 構造式又は示性式                 | 2  | <b>VII. 薬物動態に関する項目</b>          |    |
| 4. 分子式及び分子量                 | 3  | 1. 血中濃度の推移・測定法                  | 19 |
| 5. 化学名（命名法）                 | 3  | 2. 薬物速度論的パラメータ                  | 20 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号           | 3  | 3. 吸収                           | 21 |
| 7. CAS 登録番号                 | 3  | 4. 分布                           | 21 |
|                             |    | 5. 代謝                           | 22 |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b>      |    | 6. 排泄                           | 22 |
| 1. 物理化学的性質                  | 4  | 7. トランスポーターに関する情報               | 23 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性        | 4  | 8. 透析等による除去率                    | 23 |
| 3. 有効成分の確認試験法               | 5  | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> |    |
| 4. 有効成分の定量法                 | 5  | 1. 警告内容とその理由                    | 24 |
|                             |    | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）           | 24 |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b>         |    | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由       | 24 |
| 1. 剤形                       | 6  | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由       | 24 |
| 2. 製剤の組成                    | 6  | 5. 慎重投与内容とその理由                  | 24 |
| 3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意         | 7  | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法          | 24 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性          | 7  | 7. 相互作用                         | 25 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性             | 10 | 8. 副作用                          | 26 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）        | 11 | 9. 高齢者への投与                      | 27 |
| 7. 溶出性                      | 11 | 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与              | 27 |
| 8. 生物学的試験法                  | 14 | 11. 小児等への投与                     | 28 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法           | 14 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                | 28 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法            | 15 | 13. 過量投与                        | 28 |
| 11. 力価                      | 15 | 14. 適用上の注意                      | 28 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物           | 15 |                                 |    |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 15 |                                 |    |
| 14. その他                     | 15 |                                 |    |

|            |    |
|------------|----|
| 15. その他の注意 | 29 |
| 16. その他    | 29 |

#### IX. 非臨床試験に関する項目

|         |    |
|---------|----|
| 1. 薬理試験 | 30 |
| 2. 毒性試験 | 30 |

#### X. 管理的事項に関する項目

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 1. 規制区分                             | 31 |
| 2. 有効期間又は使用期限                       | 31 |
| 3. 貯法・保存条件                          | 31 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点                       | 31 |
| 5. 承認条件等                            | 31 |
| 6. 包装                               | 31 |
| 7. 容器の材質                            | 32 |
| 8. 同一成分・同効薬                         | 32 |
| 9. 国際誕生年月日                          | 32 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                 | 32 |
| 11. 薬価基準収載年月日                       | 33 |
| 12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 33 |
| 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容         | 33 |
| 14. 再審査期間                           | 33 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                 | 33 |
| 16. 各種コード                           | 34 |
| 17. 保険給付上の注意                        | 34 |

#### X I. 文献

|             |    |
|-------------|----|
| 1. 引用文献     | 35 |
| 2. その他の参考文献 | 35 |

#### X II. 参考資料

|                 |    |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況   | 36 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 36 |

#### X III. 備考

|          |    |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 38 |
|----------|----|

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

アルプラゾラムは武田薬品工業(株)及びアメリカのアップジョン社における一連のベンゾジアゼピン系化合物についての研究の結果、1984年共同で開発されたトリアゾロベンゾジアゼピン誘導体に属するマイナートランキライザーである。<sup>1)</sup>

本邦では昭和59年に上市されている。

カームダン錠0.4は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について(昭和55年5月30日薬発第698号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成4年2月に承認を取得して同年7月に上市した。

なお、医療事故防止のため、平成18年1月18日に販売名を「カームダン錠0.4」から「カームダン錠0.4mg」として代替新規承認を取得し、同年6月に薬価収載された。

カームダン錠0.8mgは、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について(平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)」に基づき、カームダン錠0.4mgを標準製剤とした溶出挙動の同等性試験を実施して生物学的に同等であると判断され、平成22年1月に承認を取得して同年5月に上市した。

その後、医療事故防止のため、平成27年2月に販売名を「カームダン錠0.4mg、錠0.8mg」から『アルプラゾラム錠0.4mg「アメル」、錠0.8mg「アメル」』として代替新規承認を取得し、同年6月に薬価収載された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ジアゼパムより抗不安作用が数倍強い力価を持つ。<sup>2)</sup>
- (2) 特に老人のうつ病に鎮静と抗コリン作用が弱いので使用しやすい。<sup>2)</sup>
- (3) 葛藤行動緩解作用、馴化作用、鎮静作用に比べ筋弛緩作用は比較的弱い。<sup>3)</sup>
- (4) 主な副作用は、眠気、脱力感・倦怠感、めまい・ふらつき、口渇等である。
- (5) 重大な副作用として、大量連用による薬物依存、大量連用又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止による離脱症状、統合失調症等の精神障害者への投与による刺激興奮、錯乱等、慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合の呼吸抑制、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名：

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」

アルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」

(2) 洋名：

ALPRAZOLAM Tab. 0.4mg 「AMEL」

ALPRAZOLAM Tab. 0.8mg 「AMEL」

(3) 名称の由来：

本剤の一般名「アルプラゾラム」及び共和薬品工業㈱の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

アルプラゾラム(JAN)

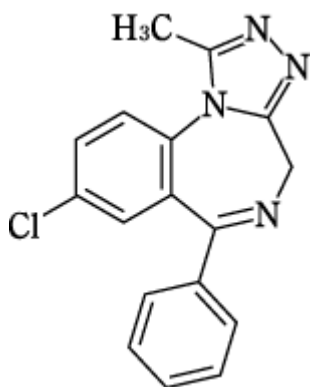
(2) 洋名(命名法)：

Alprazolam (JAN)

(3) ステム：

ジアゼパム誘導体：-azepam(x)

### 3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{17}H_{13}ClN_4$

分子量 : 308.76

5. 化学名(命名法)

8-Chloro-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepine (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

28981-97-7



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末である。  
無臭である。<sup>1)</sup>

##### (2) 溶解性<sup>1)</sup>：

| 溶 媒                 | 日局表現     |
|---------------------|----------|
| クロロホルム              | 溶けやすい    |
| メタノール<br>エタノール(95)  | やや溶けやすい  |
| 無水酢酸<br>エタノール(99.5) | やや溶けにくい  |
| 水                   | ほとんど溶けない |
| ジエチルエーテル            | 極めて溶けにくい |

希硝酸に溶ける

溶解度(37℃)<sup>4)</sup>：pH1.2：14.0mg/mL、pH4.0：0.20mg/mL、pH6.8：0.13mg/mL、水：0.15mg/mL

##### (3) 吸湿性：

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：228～232℃

##### (5) 酸塩基解離定数<sup>4)</sup>：

pKa：2.6（トリアゾロベンゾジアゼピン環(2位N)、吸光度法)(25℃)

##### (6) 分配係数：

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値：

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>4)</sup>

pH1.2、pH2.0、pKa 付近及び pH5.0 において、37℃、24 時間で、それぞれ約 91.5%、約 85%、約 80%及び約 2%分解する。

pH6.0～9.0 において、37℃、24 時間は安定である。

### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「アルプラゾラム」による

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 核磁気共鳴スペクトル測定法
- (3) 炎色反応試験法(2)

### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方「アルプラゾラム」による

電位差滴定法(0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 15.44mg  $C_{17}H_{13}ClN_4$ )

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

| 販売名                        | 剤形 | 色  | 外形・大きさ等  | 識別コード |
|----------------------------|----|----|--|-------|
| アルプラゾ<br>ラム錠0.4mg<br>「アメル」 | 素錠 | 白色 | <br>直径：約 6.0mm<br>厚さ：約 2.1mm<br>質量：約 80.0mg | KW127 |
| アルプラゾ<br>ラム錠0.8mg<br>「アメル」 | 素錠 | 白色 | <br>直径：約 7.5mm<br>厚さ：約 2.7mm<br>質量：約160.0mg | KW156 |

(2) 製剤の物性 :

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」

硬度：30.3N(3.1kg)以上

アルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」

硬度：39.2N(4.0kg)以上

(3) 識別コード :

IV-1-(1) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」

1 錠中、日局アルプラゾラム 0.4mg を含有する。

アルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」

1 錠中、日局アルプラゾラム 0.8mg を含有する。

(2) 添加物：

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

アルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他：

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性<sup>5)</sup>：

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」で実施した長期保存試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

|      |                      |
|------|----------------------|
| 試験区分 | 長期保存試験               |
| 試験期間 | 36 ヶ月                |
| 試験条件 | 温度：成り行き、湿度：成り行き      |
| 包装形態 | PTP 包装、バラ包装(ポリエチレン瓶) |

1) PTP 包装品\*(n=1)

| 試験項目 | 規 格           | 開始時    | 36 ヶ月 |
|------|---------------|--------|-------|
| 性 状  | 白色の素錠         | 白色の素錠  | 変化なし  |
| 溶出試験 | 45 分間 85%以上   | 96.0%  | 99.0% |
| 定量試験 | 92.0 ~ 108.0% | 101.0% | 99.0% |

\* PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

2) バラ包装品\*(n=1)

| 試験項目 | 規 格           | 開始時    | 36 ヶ月  |
|------|---------------|--------|--------|
| 性 状  | 白色の素錠         | 白色の素錠  | 変化なし   |
| 溶出試験 | 45 分間 85%以上   | 96.0%  | 98.0%  |
| 定量試験 | 92.0 ~ 108.0% | 101.0% | 100.0% |

\* バラ包装品：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、密栓したもの。

(2) 加速試験での安定性<sup>5)</sup> :

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」、錠 0.8mg 「アメル」で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

|      |                      |                      |
|------|----------------------|----------------------|
| 試験区分 | 加速試験                 |                      |
| 販売名  | アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」 | アルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」 |
| 試験期間 | 3 ヶ月                 | 6 ヶ月                 |
| 試験条件 | 温度：40±1℃、湿度：75±5%RH  | 温度：40±1℃、湿度：75±5%RH  |
| 包装形態 | PTP 包装、バラ包装(ポリエチレン瓶) | バラ包装(ガラス瓶)           |

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」

1)PTP 包装品<sup>\*1</sup>(n=9)

| 試験項目               | 規 格           | 開始時    | 1 ヶ月   | 3 ヶ月   |
|--------------------|---------------|--------|--------|--------|
| 性 状                | 白色の素錠         | 白色の素錠  | 変化なし   | 変化なし   |
| 崩壊試験 <sup>*2</sup> | 日局 崩壊試験法      | 適合     | 適合     | 適合     |
| 定量試験               | 92.0 ~ 108.0% | 100.5% | 100.4% | 100.5% |

\*1.PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

\*2.現行規格は溶出試験(45 分間 85%以上)。

2)バラ包装品<sup>\*1</sup>(n=9)

| 試験項目               | 規 格           | 開始時    | 1 ヶ月   | 3 ヶ月   |
|--------------------|---------------|--------|--------|--------|
| 性 状                | 白色の素錠         | 白色の素錠  | 変化なし   | 変化なし   |
| 崩壊試験 <sup>*2</sup> | 日局 崩壊試験法      | 適合     | 適合     | 適合     |
| 定量試験               | 92.0 ~ 108.0% | 100.5% | 100.6% | 100.2% |

\*1.バラ包装品：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、密栓したもの。

\*2.現行規格は溶出試験(45 分間 85%以上)。

アルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」

バラ包装品<sup>\*1</sup>(n=9)

| 試験項目 | 規 格           | 開始時    | 1 ヶ月  | 3 ヶ月   | 6 ヶ月  |
|------|---------------|--------|-------|--------|-------|
| 性 状  | 白色の素錠         | 白色の素錠  | 変化なし  | 変化なし   | 変化なし  |
| 溶出試験 | 45 分間 85%以上   | 適合     | 適合    | 適合     | 適合    |
| 定量試験 | 92.0 ~ 108.0% | 100.9% | 98.2% | 100.4% | 98.4% |

\*1.バラ包装品：未包装バルク製剤をガラス瓶に入れ、密栓したもの。

### (3) 無包装下での安定性：

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」、錠 0.8mg 「アメル」で実施した苛酷試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

|      |  |
|------|--|
| 試験区分 | 苛酷試験(温度、湿度、光)  |
| 試験期間 | 90 日間(光安定性試験は 25 日間)   |
| 試験条件 | 温度：40±2℃<br>湿度：25±2℃、75±5%RH<br>光：25℃、(曝光量) 60 万 lux・hr      |
| 包装形態 | 温度：遮光、気密容器<br>湿度：遮光、開放<br>光：①グラシンラミネート紙(錠 0.8mg のみ)<br>②気密容器 |

#### アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」

##### 1)温度(遮光・気密容器)

| 試験項目 | 規 格             | 開始時    | 30 日目  | 60 日目 | 90 日目 |
|------|-----------------|--------|--------|-------|-------|
| 性 状  | 白色の素錠           | 白色の素錠  | 変化なし   | 変化なし  | 変化なし  |
| 溶出試験 | 45 分間 85%以上     | 99.8%  | 100.1% | 96.9% | 98.0% |
| 硬 度  | 30.3N (3.1kg)以上 | 3.1kg  | 5.1kg  | 5.0kg | 5.0kg |
| 定量試験 | 92.0 ~ 108.0%   | 101.7% | 99.6%  | 98.9% | 98.5% |

##### 2)湿度(遮光・開放)

| 試験項目 | 規 格             | 開始時    | 30 日目  | 60 日目 | 90 日目 |
|------|-----------------|--------|--------|-------|-------|
| 性 状  | 白色の素錠           | 白色の素錠  | 変化なし   | 変化なし  | 変化なし  |
| 溶出試験 | 45 分間 85%以上     | 99.8%  | 98.8%  | 98.9% | 99.3% |
| 硬 度  | 30.3N (3.1kg)以上 | 3.1kg  | 2.7kg  | 2.6kg | 2.7kg |
| 定量試験 | 92.0 ~ 108.0%   | 101.7% | 101.1% | 98.9% | 98.9% |

##### 3)光(気密容器)

| 試験項目 | 規 格             | 開始時    | 60 万 lux・hr |
|------|-----------------|--------|-------------|
| 性 状  | 白色の素錠           | 白色の素錠  | 変化なし        |
| 溶出試験 | 45 分間 85%以上     | 99.8%  | 100.0%      |
| 硬 度  | 30.3N (3.1kg)以上 | 3.1kg  | 4.8kg       |
| 定量試験 | 92.0 ~ 108.0%   | 101.7% | 100.9%      |

**アルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」**

1)温度(遮光・気密容器)

| 試験項目 | 規 格             | 開始時    | 30 日目 | 60 日目 | 90 日目 |
|------|-----------------|--------|-------|-------|-------|
| 性 状  | 白色の素錠           | 白色の素錠  | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
| 溶出試験 | 45 分間 85%以上     | 100.8% | 98.9% | 97.2% | 98.8% |
| 硬 度  | 39.2N (4.0kg)以上 | 5.7kg  | 5.7kg | 5.5kg | 5.4kg |
| 定量試験 | 92.0 ~ 108.0%   | 98.6%  | 99.1% | 99.4% | 99.9% |

2)湿度(遮光・開放)

| 試験項目 | 規 格             | 開始時    | 30 日目 | 60 日目 | 90 日目  |
|------|-----------------|--------|-------|-------|--------|
| 性 状  | 白色の素錠           | 白色の素錠  | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし   |
| 溶出試験 | 45 分間 85%以上     | 100.8% | 96.9% | 96.5% | 98.6%  |
| 硬 度  | 39.2N (4.0kg)以上 | 5.7kg  | 2.8kg | 2.5kg | 2.4kg  |
| 定量試験 | 92.0 ~ 108.0%   | 98.6%  | 99.4% | 98.5% | 100.3% |

3)光

①グラシンラミネート紙

| 試験項目 | 規 格             | 開始時    | 60 万 lux・hr |
|------|-----------------|--------|-------------|
| 性 状  | 白色の素錠           | 白色の素錠  | 変化なし        |
| 溶出試験 | 45 分間 85%以上     | 100.8% | 99.6%       |
| 硬 度  | 39.2N (4.0kg)以上 | 5.7kg  | 5.6kg       |
| 定量試験 | 92.0 ~ 108.0%   | 98.6%  | 98.9%       |

②気密容器

| 試験項目 | 規 格             | 開始時    | 60 万 lux・hr |
|------|-----------------|--------|-------------|
| 性 状  | 白色の素錠           | 白色の素錠  | 変化なし        |
| 溶出試験 | 45 分間 85%以上     | 100.8% | 100.8%      |
| 硬 度  | 39.2N (4.0kg)以上 | 5.7kg  | 5.8kg       |
| 定量試験 | 92.0 ~ 108.0%   | 98.6%  | 99.4%       |

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 7. 溶出性<sup>6)</sup>

### (1) 溶出挙動における類似性

#### アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成10年7月15日付 医薬発審第634号)」に基づき、アルプラゾラム製剤であるアルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した。

|      |                              |                          |
|------|------------------------------|--------------------------|
| 試験方法 | 日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法 |                          |
| 試験条件 | 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃        |                          |
| 回転数  | 50回転                         |                          |
| 試験液  | pH1.2                        | 日本薬局方(JP13) 崩壊試験第1液      |
|      | pH4.0                        | 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) |
|      | pH6.8                        | 日本薬局方 試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2) |
|      | 水                            | 日本薬局方 精製水                |

判定基準：

| 回転数 | 試験液                     | 判定  |
|-----|-------------------------|---|
| 50  | pH1.2<br>pH4.0<br>pH6.8 | 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 |
|     | 水                       | 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 |

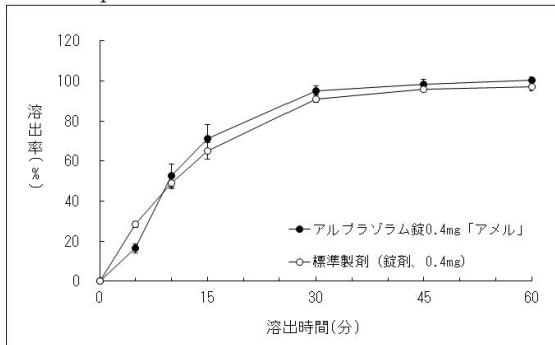
品質再評価の実施基準に基づき、アルプラゾラム製剤であるアルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の同等性を評価した結果、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。



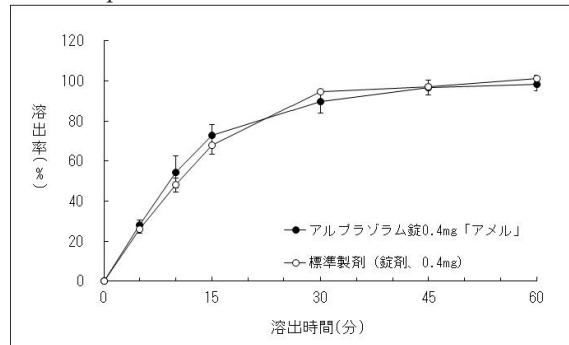
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

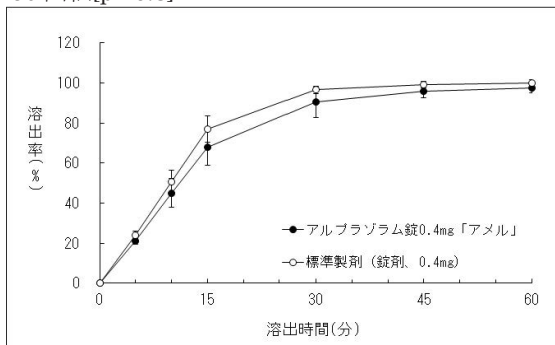
50回転[pH1.2]



50回転[pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

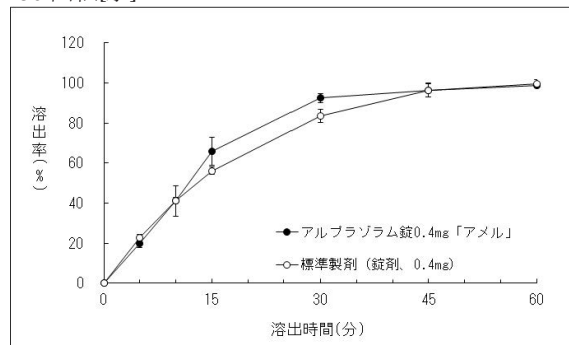


表. 溶出挙動の同等性の判定 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 |           | 判定基準  |       | 平均溶出率(%) |      | 判定結果 |      |
|------|-----------|-------|-------|----------|------|------|------|
| 試験方法 | 回転数 (rpm) | 試験液   | 溶出率   | 判定時間     | 標準製剤 |      | 試験製剤 |
| パドル法 | 50        | pH1.2 | 60%付近 | 15分      | 65.1 | 71.3 | 適合   |
|      |           |       | 85%付近 | 30分      | 91.1 | 95.3 | 適合   |
|      |           | pH4.0 | 60%付近 | 15分      | 67.9 | 73.0 | 適合   |
|      |           |       | 85%付近 | 30分      | 94.8 | 89.6 | 適合   |
|      |           | pH6.8 | 60%付近 | 10分      | 50.7 | 45.1 | 適合   |
|      |           |       | 85%以上 | 15分      | 77.0 | 68.0 | 適合   |
|      |           | 水     | 40%付近 | 10分      | 41.4 | 41.1 | 適合   |
|      |           |       | 85%付近 | 30分      | 83.6 | 92.5 | 適合   |

### アルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)に基づき、アルプラゾラム製剤であるアルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」(試験製剤)及びアルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

|      |                        |           |
|------|------------------------|-----------|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法 |           |
| 試験条件 | 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃  |           |
| 回転数  | 50 回転                  |           |
| 試験液  | 水                      | 日本薬局方 精製水 |

判定基準：

| 回転数 | 試験液 | 判定                                       |
|-----|-----|--|
| 50  | 水   | 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 |

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)に基づき、アルプラゾラム製剤であるアルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」及びアルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」の類似性を評価した結果、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

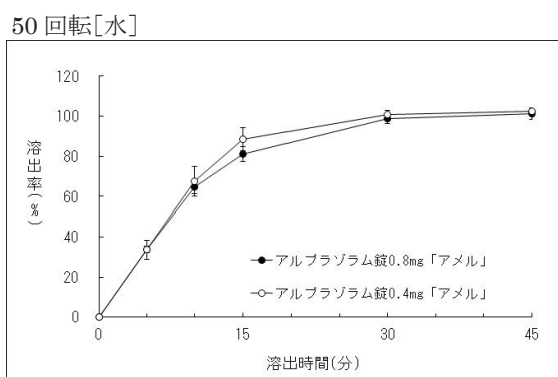


表 1. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 |           |     | 判定基準 |      | 平均溶出率(%) |      |      | 判定結果 |
|------|-----------|-----|------|------|----------|------|------|------|
| 試験方法 | 回転数 (rpm) | 試験液 | 溶出率  | 判定時間 | 標準製剤     | 試験製剤 | 差    |      |
| パドル法 | 50        | 水   | ±10% | 15分  | 88.5     | 81.3 | -7.2 | 適合   |

表 2. 溶出挙動の同等性判定 (個々の溶出率)

50rpm、水

| 判定時点 (分) | 試験製剤     |           | 差 (%) | 判定基準 (%)                                    | 判定 |
|----------|----------|-----------|-------|---|----|
|          | 平均溶出率(%) | 個々の溶出率(%) |       |   |    |
| 15       | 81.3     | 81.6      | 0.3   | 個々の溶出率が<br>±15%を超えるもの：1個以下<br>±25%を超えるもの：0個 | 適  |
|          |          | 83.1      | 1.8   |   |    |
|          |          | 78.2      | -3.1  |   |    |
|          |          | 81.8      | 0.5   |   |    |
|          |          | 83.8      | 2.5   |   |    |
|          |          | 73.3      | -8.0  |   |    |
|          |          | 88.4      | 7.1   |   |    |
|          |          | 78.1      | -3.2  |   |    |
|          |          | 81.9      | 0.6   |   |    |
|          |          | 82.6      | 1.3   |   |    |
|          |          | 83.2      | 1.9   |   |    |
|          |          | 80.1      | -1.2  |   |    |

## (2) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたアルプラゾラム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

| 販売名                    | 表示量   | 回転数   | 試験液 | 規定時間 | 溶出率   |
|------------------------|-------|-------|-----|------|-------|
| アルプラゾラム錠<br>0.4mg「アメル」 | 0.4mg | 50rpm | 水   | 45分  | 85%以上 |
| アルプラゾラム錠<br>0.8mg「アメル」 | 0.8mg | 50rpm | 水   | 45分  | 85%以上 |

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 紫外線照射による淡青緑色の蛍光の確認
- (2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

心身症(胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症)における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはアルプラザラムとして1日1.2mgを3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合には最高用量を1日2.4mgとして漸次増量し、3～4回に分けて経口投与する。

高齢者では、1回0.4mgの1日1～2回投与から開始し、増量する場合でも1日1.2mgを超えないものとする。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床効果：

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：

該当資料なし

#### (5) 検証的試験：

##### 1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

##### 2) 比較試験：

該当資料なし

##### 3) 安全性試験：

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当資料なし

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパムなど)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

ベンゾジアゼピン系薬物としての共通の作用機序により鎮静、抗不安、催眠、などの作用をあらわす。すなわち、GABA<sub>A</sub>受容体のサブユニットに存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、抑制性伝達物質 GABA の受容体親和性を高め、Cl<sup>-</sup>チャンネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する。<sup>1)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間<sup>3)</sup>：

作用発現時間：0.5 ～ 1 時間

持続時間：24 時間

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間<sup>7)</sup>：

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」

1.33±0.42 時間[健康成人にアルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」を 1 錠(アルプラゾラムとして 0.4mg)投与した場合]

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>7)</sup>：

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」

アルプラゾラム製剤であるアルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 12 例(1 群 6 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

|        |  |
|--------|--|
| 治験デザイン | 「生物学的同等性に関する試験基準(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 3 泊 4 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 2 週間とした。 |
| 投与条件   | 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にアルプラゾラムとして 0.4mg 含有するアルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」1 錠又は標準製剤 1 錠を 150mL の水とともに単回経口投与した。また、投与後 4 時間までは絶食とした。                               |
| 採血時点   | 第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、4、12、24 及び 48 時間後の 9 時点とした。採血量は 1 回につき 10mL とした。   |
| 分析法    | ガスクロマトグラフィー  |

#### <薬物動態パラメータ>

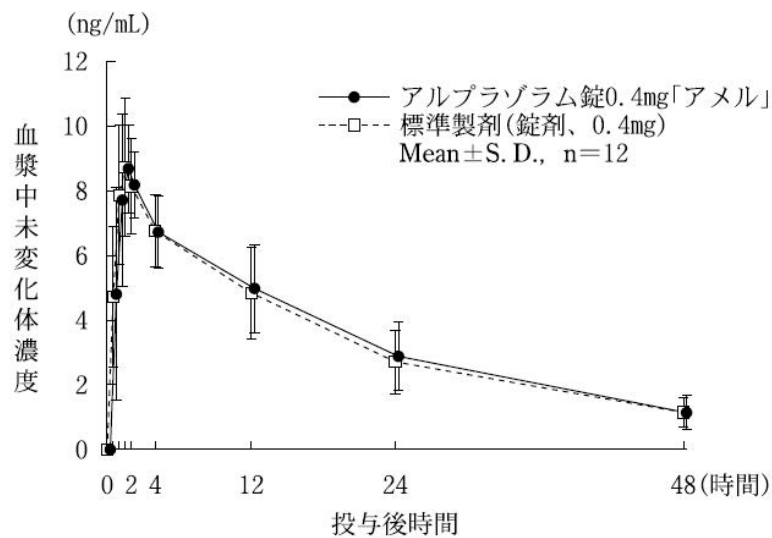
|                         | AUC <sub>(0→48)</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| アルプラゾラム錠<br>0.4mg 「アメル」 | 169.75±41.57                        | 9.33±1.58       | 1.33±0.42    | 16.91±3.32               |
| 標準製剤<br>(錠剤、0.4mg)      | 165.55±42.81                        | 8.97±1.90       | 1.46±0.40    | 17.89±3.71               |

(Mean±S.D.,n=12)



得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両製剤の生物学的利用性の平均値の差は  $AUC_{(0\rightarrow48)}$ 、Cmax とともに標準製剤の平均値の±20%以内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

|                | $AUC_{(0\rightarrow48)}$        | Cmax                            |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 2 製剤間の平均値の差(%) | 2.5                             | 4.0                             |
| 95%信頼区間(%)     | $-16.26 \leq \delta \leq 11.19$ | $-18.10 \leq \delta \leq 10.11$ |



なお、血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法<sup>1)</sup>：

2-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数<sup>1)</sup>：

0.45hr<sup>-1</sup>

(3) バイオアベイラビリティ<sup>1)</sup> :

92%

(4) 消失速度定数<sup>1)</sup> :

0.043hr<sup>-1</sup>

(5) クリアランス<sup>1)</sup> :

41.6mL/min

(6) 分布容積<sup>1)</sup> :

58.0L

(7) 血漿蛋白結合率<sup>1)</sup> :

68.4%

### 3. 吸 収

該当資料なし

〈参考：ラット〉

胃からの吸収は極めて少なく大部分は小腸から吸収される。<sup>3)</sup>

### 4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性 :

該当資料なし

〈参考：ラット〉

通過する。<sup>3)</sup>

(2) 血液－胎盤関門通過性 :

1) 妊婦(3 ヶ月以内)又は妊娠している可能性のある場合：妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤を動物(ラット、ウサギ)に大量投与したとき、骨格異常、胎児の死亡、出産児の発育遅延の増加が報告されている。

2) 妊娠後期：ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告されている場合もある。また、ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系化合物で報告されている。

(3) 乳汁への移行性 :

ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また、黄疸を増強する可能性がある。

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

(参考 : ラット)

胃 > 膀胱 > 肝 > 小腸 > 腎 > 副腎 > 前立腺 > 脾 > 甲状腺<sup>3)</sup>

## 5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>8)</sup> :

代謝部位 : 肝臓

代謝経路 : 肝で酸化され、活性代謝物  $\alpha$ -hydroxyalprazolam に代謝されグルクロン酸抱合される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

本剤は肝薬物代謝酵素チロクローム P450 3A で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

## 6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路<sup>8)</sup> :

腎排泄

(2) 排泄率<sup>3)</sup> :

投与後 14 日後までの回収率は、尿中 79%、糞中で 7%である。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率<sup>8)</sup>

効率的には除去できないと思われる。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

#### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 急性狭隅角緑内障のある患者[弱い抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。]
- (3) 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。]
- (4) HIV プロテアーゼ阻害剤(インジナビル等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 肝障害のある患者[肝臓で代謝されるため、クリアランスが低下するおそれがある。]
- (3) 腎障害のある患者[排泄が遅延するおそれがある。]
- (4) 脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれる。]
- (5) 小児(「小児等への投与」の項参照)
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (7) 衰弱患者[作用が強くあらわれる。]
- (8) 中等度呼吸障害又は重篤な呼吸障害(呼吸不全)のある患者[症状が悪化するおそれがある。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- (1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

(2)連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること（「重大な副作用」の項参照）。

## 7. 相互作用

本剤は肝薬物代謝酵素チトクローム P450 3A で代謝される。

### (1) 併用禁忌とその理由：

#### 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等                                  | 臨床症状・措置方法              | 機序・危険因子   |
|---------------------------------------|------------------------|---|
| HIV プロテアーゼ阻害剤<br>インジナビル<br>(クリキシバン®)等 | 過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。 | チトクローム P450 に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。 |

### (2) 併用注意とその理由：

#### 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|---|--|--|
| 中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン誘導体、<br>バルビツール酸誘導体等<br>モノアミン酸化酵素阻害剤 | 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。                                       | 相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。                            |
| アルコール<br>(飲酒)   | 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。                                       | 相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。                            |
| リトナビル   | 本剤の AUC、クリアランス、半減期がそれぞれ 2.5 倍、0.41 倍、2.2 倍になり、中枢神経抑制作用が増強するとの報告がある。    | 本剤の肝臓での代謝が阻害されることが考えられている。                             |
| イトラコナゾール  | 本剤の AUC、クリアランス、半減期がそれぞれ 2.8 倍、0.41 倍、2.7 倍になり、中枢神経抑制作用が増強するとの報告がある。    | イトラコナゾールが本剤の肝薬物代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 を阻害することが考えられている。 |
| フルボキサミンマレイン酸塩   | 本剤の AUC、クリアランス、最高血中濃度がそれぞれ 2.0 倍、0.51 倍、1.9 倍になり、中枢神経抑制作用が増強するとの報告がある。 | 本剤の肝臓での代謝が阻害されることが考えられている。                             |

|                   |   |                                  |
|-------------------|---|----------------------------------|
| シメチジン             | 本剤の最高血中濃度、クリアランス、半減期がそれぞれ1.9倍、0.58倍、1.2倍になるとの報告があるので、本剤を減量するか、又は他の抗潰瘍剤を用いるなど注意すること。 | 本剤の肝臓での代謝が阻害されることが考えられる。         |
| イミプラミン、<br>デシプラミン | 左記の薬剤の血中濃度が1.2～1.3倍に上昇することが報告されている。   | 本剤により左記の薬剤の肝臓での代謝が阻害されることが考えられる。 |
| カルバマゼピン           | 本剤の血中濃度が0.5倍以下に低下し、原疾患の悪化が認められた例が報告されている。   | 本剤の肝臓での代謝が促進することが考えられる。          |
| ジゴキシン             | 本剤との併用においてジゴキシンの血中濃度が上昇するとの報告がある。特に高齢者では注意すること。                                     | 機序不明                             |

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状：

#### 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 連用により**薬物依存**を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の**離脱症状**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 2) **刺激興奮、錯乱**等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、**呼吸抑制**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 痒疹、蕁麻疹、顔面潮紅・腫脹、息切れ等の**アナフィラキシー**があらわれたとの報告があるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

| その他の副作用           |  |
|-------------------|--|
|                   | 頻度不明   |
| 精神神経系             | 眠気、めまい・ふらつき、頭痛、不眠、眼症状(霧視、複視)、構音障害、焦躁感、神経過敏、健忘、尿失禁、振戦 |
| 肝臓                | AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP の上昇               |
| 循環器               | 血圧低下、動悸  |
| 消化器               | 口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部不快感、便秘、下痢                         |
| 過敏症 <sup>注)</sup> | 発疹、痒痒、光線過敏性反応  |
| 骨格筋               | 脱力感・倦怠感、筋弛緩等の筋緊張低下症状                                 |
| その他               | 発汗   |

注)このような場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 痒痒、蕁麻疹、顔面潮紅・腫脹、息切れ等のアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 過敏症(発疹、痒痒、光線過敏性反応)があらわれた場合には投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

高齢者へ投与する場合には、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。[運動失調等の副作用が発現しやすい。]

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦(3ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤を動物(ラット、



ウサギ)に大量投与したとき、骨格異常、胎児の死亡、出産児の発育遅延の増加が報告されている。]

- (2) 妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。]
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系化合物で報告されている。
- (4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また、黄疸を増強する可能性がある。]

## 11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

### (1) 症 状 :

本剤の過量投与により、傾眠、錯乱、協調運動障害、反射減退及び昏睡等があらわれることがある。

### (2) 処 置 :

呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、胃洗浄、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

## 14. 適用上の注意

### 薬剤交付時 :

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 15. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

## 16. その他

該当資料なし

---

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

該当資料なし

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

急性毒性

LD<sub>50</sub>(mg/kg)<sup>9)</sup>

| 動物種 | 投与経路   | 経 口  | 腹腔内 |
|-----|--------|------|-----|
|     | マウス    | 1020 | 540 |
| ラット | > 2000 | 610  |     |

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：向精神薬

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：アルプラゾラム 向精神薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉<sup>5)</sup>

最終包装製品を用いた相対比較試験(40±1℃、相対湿度75±5%、3ヵ月)の結果、アルプラゾラム錠0.4mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度75±5%、6ヵ月)の結果、アルプラゾラム錠0.8mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り

「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14.適用上の注意」参照

#### (3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

アルプラゾラム錠0.4mg「アメル」：PTP100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)、  
バラ1,000錠

アルプラゾラム錠0.8mg「アメル」：バラ100錠

## 7. 容器の材質

### アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリエチレンキャップ)

PTP サイズ：10 シート 31×83 (mm)

### アルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」

バラ包装：ガラス瓶(金属キャップ)

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：コンスタン 0.4mg 錠、0.8mg 錠(武田薬品工業)、ソラナックス 0.4mg 錠、0.8mg 錠(ファイザー)

同効薬：ベンゾジアゼピン系薬剤

## 9. 国際誕生年月日

1980年3月12日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

| 販売名                     | 製造販売承認年月日  | 旧販売名         | 旧製造販売承認年月日<br>(経過措置期間)     |
|-------------------------|------------|--------------|----------------------------|
| アルプラゾラム錠 0.4mg<br>「アメル」 | 2015年1月14日 | カームダン錠 0.4mg | 2006年1月18日<br>(2016年3月31日) |
|                         |            | カームダン錠 0.4   | 1992年2月26日<br>(2007年3月31日) |
| アルプラゾラム錠 0.8mg<br>「アメル」 | 2015年1月20日 | カームダン錠 0.8mg | 2010年1月15日<br>(2016年3月31日) |

承認番号

アルプラゾラム錠 0.4mg 「アメル」：22700AMX00039

アルプラゾラム錠 0.8mg 「アメル」：22700AMX00085

11. 薬価基準収載年月日

| 販売名                     | 薬価基準収載年月日       | 旧販売名         | 旧薬価基準収載年月日<br>(経過措置期間)               |
|-------------------------|-----------------|--------------|--------------------------------------|
| アルプラゾラム錠 0.4mg<br>「アメル」 | 2015 年 6 月 19 日 | カームダン錠 0.4mg | 2006 年 6 月 9 日<br>(2016 年 3 月 31 日)  |
|                         |                 | カームダン錠 0.4   | 1992 年 7 月 10 日<br>(2007 年 3 月 31 日) |
| アルプラゾラム錠 0.8mg<br>「アメル」 | 2015 年 6 月 19 日 | カームダン錠 0.8mg | 2010 年 5 月 28 日<br>(2016 年 3 月 31 日) |

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 76 号(2010 年 3 月 5 日付)に基づき、投薬期間に上限が設けられており、1 回 30 日分を限度として投薬する。

留意事項：

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「保険外併用療養費に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の実施上の留意事項について」等の一部改正について(平成 22 年 3 月 26 日 厚生労働省保険局医療課長 保医発 0326 第 2 号)

第 10 厚生労働大臣が定める注射薬等(揭示事項等告示第 10 関係)

1. [略]

2. 投薬期間に上限が設けられている医薬品

(1)～(3)[略]

(4) 投与期間に上限が設けられている麻薬又は向精神薬の処方は、薬物依存症候群の有無等、患者の病状や疾患の兆候に十分注意した上で、病状が安定し、その変化が予見できる患者に限って行うものとする。そのほか、当該医薬品の処方に当たっては、当該患者に既に処方した医薬品の残量及び他の医療機関における同一医薬品の重複処方の有無について患者に確認し、診療録に記載するものとする。

## 16. 各種コード

| 販売名                    | HOT (9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|------------------------|------------|-----------------------|-----------|
| アルプラゾラム錠<br>0.4mg「アメル」 | 100498401  | 1124023F1126          | 620049801 |
| アルプラゾラム錠<br>0.8mg「アメル」 | 119799001  | 1124023F2084          | 621979902 |

## 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方 解説書, アルプラゾラム, 廣川書店 (2016)
- 2) 上島国利、笠原洋勇 : LS Dialogue シリーズ 老年者の薬物療法を考える 2 抗不安・睡眠・抗うつ薬, ライフサイエンス (1991)
- 3) 大阪府病院薬剤師会 編集 : 医薬品要覧 第 5 版, 薬業時報社, 21 (1992)
- 4) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集, 薬事日報社.
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性 (溶出挙動比較)
- 7) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 8) 平田純生 他編著 : 透析患者への投薬ガイドブック 改訂 2 版, じほう, 210 (2009)
- 9) O' Neil M.J., et al. : The Merck Index 14th ed., 55 (2006)
- 10) 山口徹 他編集 : 今日の治療指針 2014, 医学書院, 1506 (2014)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし



## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報<sup>10)</sup>

#### 妊婦に関する海外の公的リスク分類（米国 FDA、オーストラリア分類）

本邦における本剤の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦（3 ヶ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤を動物（ラット、ウサギ）に大量投与したとき、骨格異常、胎児の死亡、出産児の発育遅延の増加が報告されている。]
- (2) 妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。]
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系化合物で報告されている。
- (4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されており、また、黄疸を増強する可能性がある。]

| 海外リスク分類                            | 分類基準 |
|------------------------------------|------|
| 米国 FDA Pregnancy Category (FDA-PC) | D    |
| オーストラリア医薬品評価委員会 (ACPM)             | C*   |

※：ベンゾジアゼピン系製剤は分娩中に大量投与すると新生児低血圧、呼吸抑制、低体温を起こすおそれ。

[参考]：海外リスク分類基準の概要

FDA-PC

分類基準 D：ヒト胎児に対する危険の明確な根拠が存在するが、特定の状況では危険であっても使用が容認できるもの。(例えば、生命が危険にさらされている状況、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できない、あるいは効果がない状況。)

ACPM

分類基準 C：その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こし、または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬だが、奇形を引き起こすことはない。これらの効果は可逆的なこともある。

---

### XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし